

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ТИМУСА И КРИТЕРИИ ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗА ТИМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН С ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИЕЙ

Н.А. Ремнева, Е.С. Проценко

Харьковский Национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Впервые изучены особенностей поражения тимуса женщин с генерализованной миастенией, протекающей на фоне атрофии и гиперплазии тимуса с дальнейшей разработкой критериев до- и послеоперационного прогноза тимэктомии. Установлено, что генерализованная миастения (ГМ) у женщин протекает на фоне атрофии тимуса (ГМАТ) с прогрессирующей тимической (супрессорной) недостаточностью или на фоне гиперплазии (ГМГТ) с тимической гиперактивностью и эти морфологические проявления ГМ в вилочковой железе имеют различный патогенез. Критериями неэффективности тимэктомии при ГМ следует считать атрофию тимуса, абсолютный дефицит Т-супрессоров в паренхиме тимуса и сыворотке крови, дефицит IgG и IgA в сыворотке крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тимус, миастения, тимэктомия

Миастения – это аутоиммунное нервно-мышечное заболевание из группы антительных болезней рецепторов, проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью перечно-полосатых мышц. Женщины заболевают миастенией в 1,5-2 раза чаще мужчин [1, 5, 6, 8, 12]. Развитие аутоиммунного процесса связывают с дисфункцией тимуса [3]. При миастении отмечают нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета [5]. На основании проведенного статистического анализа заболеваемости миастенией в Харьковском регионе за периоды 1990-2005 гг. [7], анализа историй болезни и биопсийного материала, отмечено, что генерализованная миастения (ГМ) у женщин протекала на фоне либо атрофии, либо гиперплазии тимуса, причем, клинически, иммунологически, морфологически, иммуногистохимически они имели существенные отличия. Положительный эффект тимэктомии, по данным литературы, дает лишь в 60-70% случаев [2, 9, 10, 11]. Объяснения как положительного, так и отрицательного эффектов тимэктомии на сегодняшний момент в отечественной и зарубежной литературе нет, равно как и нет критериев до- и послеоперационного прогноза тимэктомии.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей поражения тимуса женщин с генерализованной миастенией, протекающей на фоне атрофии и гиперплазии тимуса с дальнейшей разработкой критериев до- и послеоперационного прогноза тимэктомии.

Работа выполнена в рамках НИР «Изучение гетерогенности метаболических и иммунных нарушений и проведение их коррекции до и после тимэктомии у больных миастенией», № госрегистрации 0105U000895.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

поперечно-полосатых мышц [4, 13]. В основе миастении лежат блокада и повреждение аутоантителами ацетилхолиновых рецепторов (АХР) постсинаптической мембраны по-

Настоящее исследование основано на изучении историй болезни, показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови и биопсий удаленных тимусов у женщин, с клинически подтвержденной генерализованной миастенией (ГМ) и тимусов женщин групп контроля.

Статистический материал собран в период с 1990 по 2007 гг. в Харьковском НИИ общей и неотложной хирургии АМН Украины и Харьковском областном бюро судебно-медицинской экспертизы.

В первую исследуемую группу (M_1) вошли 25 биоптатов тимусов женщин с ГМ, протекающей на фоне атрофии тимуса (ГМАТ). Вторую исследуемую группу составили 27 биоптатов тимусов женщин с ГМ, протекающей на фоне гиперплазии тимуса (ГМГТ). В третью исследуемую группу вошли 25 исследований показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови женщин с ГМ, протекающей на фоне атрофии тимуса (ГМАТ) до и на 8-е сутки после тимэктомии. В четвертую исследуемую группу вошли 27 исследований показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови женщин с ГМ, протекающей на фоне гиперплазии тимуса (ГМГТ) до и на 8-е сутки после тимэктомии. Контрольные группы (группы сравнения) K_1 , KP_1 и K_2 , KP_2 для каждой исследуемой группы (M_1 , MK_1 и M_2 , MK_2) отдельные, поскольку тимус в разные возрастные периоды имеет определенные морфологические особенности (в связи с возрастной инволюцией) и иммунный статус с возрастом претерпевает изменения, а разница в возрастных периодах

групп M_1 , MK_1 и M_2 , MK_2 составляет 14,5 лет (средний возрастной период групп M_1 , MK_1 составляет – 38,2 лет, а групп M_2 , MK_2 – 23,7 лет), что при взятии одной, «усредненной» по возрастному критерию группы контроля, не позволило бы адекватно оценить иммунологические изменения в крови и морфологические изменения в тимусах женщин, больных ГМ и привело бы к недостоверным результатам. Поэтому, в группы K_1 , KP_1 и K_2 , KP_2 включали соответствующие возрастному периоду групп M_1 , MK_1 и M_2 , MK_2 , исследования биоптатов тимуса соматически здоровых женщин, скоропостижно скончавшихся от несовместимых с жизнью механических травм (группы K_1 и K_2 по 10 случаев наблюдения соответственно) и исследования показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови соматически здоровых женщин-доноров, которые, предшествующие забору крови 6 месяцев, ничем не болели (группы KP_1 и KP_2 по 10 случаев наблюдения соответственно).

Анализировались из историй болезни показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета до и после тимэктомии, при этом обращалось внимание на количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), IgG, IgA, IgM и показатели лимфотоксичности на левамизол *in vitro* (для оценки уровня аутоиммунных антител).

Для морфологического исследования из тимусов вырезались кусочки из трех зон. Кусочки фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергался стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96% спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливался парафином. Из приготовленных таким образом блоков делались серийные срезы толщиной 4-5 мкм.

Морфологически тимус изучался с использованием гистологических (гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизон, по методу Маллори, импрегнация серебром по Футу), гистохимических (ШИК-реакция, метод Браше и Фельгена-Россенбека) окрасок, цитофотометрическим и морфометрическим методами.

Каждый исследуемый случай подвергался обзорной микроскопии, при которой оценивался общий характер строения железы, степень гиперплазии или атрофии, особенности стромального и паренхиматозного компонентов, наличие или отсутствие возрастных изменений, наличие или отсутствие вторичных изменений (кровоизлияния, некроз, воспаление), состояние микроциркуляторного

русла.

Окраской по Браше оценивали содержание РНП в цитоплазме эпителиальных клеток тимуса. Контролем служил раствор кристаллической рибонуклеазы при температуре 37°C. Методом Фельгена – Россенбека определяли содержание ДНП в ядрах лимфоцитов и эпителиальных клеток (контролем служила реакция гидролиза с HCl) [57].

Цитофотометрическим методом определяли оптическую плотность содержания ДНП и РНП ядер лимфоцитов, эпителиальных клеток и цитоплазмы эпителиальных клеток в зеленой части спектра на срезах, обработанных данными гистохимическими методами. В каждом наблюдении изучалось по 3-5 случайно выбранных поля зрения.

Для выяснения взаимоотношений между стромой и паренхимой в тимусах различных исследуемых групп определялся средний объем паренхимы, ее компонентов и стромы. Из всех существующих морфо- и стереометрических методов оценки удельных и абсолютных объемов различных структурных составляющих органа наиболее объективен, информативен и эффективен метод «полей». Анализ на плоскостных препаратах проводили следующим образом. На поверхность изображения накладывали сетку с решеткой, имеющей равноудаленные точки (в нашем исследовании использовалась сетка Автандилова из 100 точек) и производили дифференциальный подсчет точек, приходящийся отдельно на каждую структурную составляющую органа. Нужного числа подсчетов точек для получения достоверных данных в 95% доверительном интервале достигали повторными наложениями решетки на различные поля зрения. В данной работе в каждом исследуемом препарате было произведено по три наложения. При этом для оценки кровоснабжения отдельно определялся удельный вес площади, занимаемой сосудами.

Комплекс гистологических, морфометрических, стереометрических и цитофотометрических исследований проводился на микроскопе Olympus DR-Soft (Version 3:1) [45].

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах, толщиной 5-6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brosman. Для определения степени зрелости и принадлежности лимфоцитов к той или иной субпопуляции проводили исследование с МКА к CD 22, CD 3, CD 4, CD 8, CD 7, Thy-1, поверхностные рецепторы к которым они экспрессируют. Апоптоз изучали с помощью МКА к CD 95, эпителиальные клетки – с помощью МКА к HLA-DR, а клетки, которые продуцируют эндотелин-1, выявляли при помощи МКА к эндотелину-1

(фирма-изготовитель МКА – Novocastra Laboratories Ltd, UK). В качестве люминисцентной метки использовали F (ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Интенсивность свечения определяли на микрофлюориметре с ФЭУ-35 и обозначали в условных единицах, которые равняется току, проходящего через измерительный прибор в микроамперах (мкА).

Послеоперационный катамнез исследовали через 1 год после тимэктомии, при этом выделяли следующие варианты исхода: А – значительно улучшение/полное выздоровление; Б – незначительно улучшение; В – отсутствие эффекта/ухудшение состояния здоровья.

Весь полученный в результате проведенного морфометрического, стереометрического

и цитофотометрического исследований цифровой массив данных обрабатывался методами математической статистики с помощью пакета стандартных программ Statgraphics.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя данные показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови женщин с ГМАТ и ГМГТ до и после тимэктомии, следует отметить, что между ними имеются существенные отличия (табл. 1, 2).

Резюмируя выше изложенные данные показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови женщин с ГМ, следует сказать, что ГМАТ характеризуется дефицитом Т-супрессоров, IgG, IgA, снижением показателей Т-хелперов, ЦИК, IgM и повышением показателей В-лимфоцитов и лимфоцитотоксичности на левамизол *in vitro*.

Таблица 1

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови женщин с ГМАТ и группы контроля (M±m)

Показатель	КР ₁	МК ₁	
		До тимэктомии	После тимэктомии
В-лимфоциты (%)	19±0,86	38,0±1,72 [^]	26,4±1,2* "
Т-лимфоциты (%):			
Т-хелперы	52,4±2,3	4 2,3±1,92 [^]	39,8±1,8 "
Т-супрессоры:	12,2±0,55		
- 18 случаев		0,8±0,03 [^]	0,2±0,009* "
- 7 случаев		5,2±0,23 [^]	5,1±0,23 "
ЦИК (общий) (ЕД)	54,29±2,46	35,29±1,6 [^]	27,23±1,23 * "
Лимфоцитотоксичность на левамизол <i>in vitro</i> (%)	1,2±0,05	39,2±1,78 [^]	14,5±0,65* "
IgG (г/л)	12,8±0,58	3,8±0,17 [^]	4,1±0,18 "
IgA (г/л)	3,3±0,15	0,2±0,009 [^]	0,4±0,01* "
IgM (г/л)	1,9±0,08	1,3±0,05 [^]	1,4±0,06 "

* P<0,05 после тимэктомии по сравнению с аналогичными показателями до тимэктомии в группе МК₁.

[^] P<0,05 до тимэктомии по сравнению с показателями группы контроля КР₁.

"P<0,05 после тимэктомии по сравнению с показателями группы контроля КР₁.

Таблица 2

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови женщин с ГМГТ и группы контроля (M±m)

Показатель	КР ₂	МК ₂	
		До тимэктомии	После тимэктомии
В-лимфоциты (%)	22,2±0,8	42,2±1,9 [^]	35±1,5* "
Т-лимфоциты (%):			
Т-хелперы	55,2±2,4	42,2±1,91 [^]	49,8±2,25* "
Т-супрессоры:	12,8±0,57	6,5±0,24 [^]	7,4±0,33* "
ЦИК (общий) (ЕД)	62,38±2,82	38,39±1,7 [^]	44,1±1,9* "
Лимфоцитотоксичность на левамизол <i>in vitro</i> (%)	1,1±0,03	42,3±1,9 [^]	21,3±0,9* "
IgG (г/л)	12,4±0,56	11,8±0,52	10,1±0,44
IgA (г/л)	3,2±0,14	3,1±0,13	3,0±0,07
IgM (г/л)	1,7±0,07	1,75±0,06	1,62±0,06

* P<0,05 после тимэктомии по сравнению с аналогичными показателями до тимэктомии в группе МК₂.

[^] P<0,05 до тимэктомии по сравнению с показателями группы контроля КР₂.

"P<0,05 после тимэктомии по сравнению с показателями группы контроля КР₂.

ГМГТ характеризуется повышением уровня В-лимфоцитов, лимфоцитотоксичности на левамизол *in vitro*, умеренным снижением Т-хелперов, Т-супрессоров, ЦИК. Фракции иммуноглобулинов А, G, М не претерпевают значительных изменений.

Таким образом, ГМАТ протекает на фоне выраженной иммунной (гуморальной и тимической) недостаточности, а ГМГТ, наоборот, протекает в условиях тимической и гуморальной гиперактивности.

Объемы стромального (с объемом сосу-

дов в том числе) и паренхиматозного компонентов тимусов при ГМАТ и ГМГТ и групп

контроля также имели отличия (табл. 3).

Таблица 3

Объемы стромального (с объемом сосудов в том числе) и паренхиматозного компонентов тимусов при ГМАТ и ГМГТ и групп контроля ($M \pm m$)

Компоненты (%)	K ₁	K ₂	M ₁	M ₂
Стромальный	39,6 \pm 3,9	33,9 \pm 2,6	46,4 \pm 2,3 *	31,1 \pm 1,7 ^
Паренхиматозный	60,4 \pm 5,2	66,1 \pm 6,4	53,6 \pm 2,3 *	68,9 \pm 2,7 ^
Сосудистый	7,02 \pm 1,3	7,04 \pm 1,3	6,9 \pm 1,1	7,6 \pm 1,2 ^

* P<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K₁.

^ P<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K₂.

Как видно из табл. 3, в тимусах женщин с ГМАТ (группа M₁), объем паренхиматозного компонента достоверно снижен по сравнению с контрольной группой в 1,12 раза, а стромального, наоборот, достоверно повышен в 1,17 раза. Объем сосудистого компонента в тимусах женщин с ГМАТ недостоверно снижен, что говорит о тенденции к редукции сосудистого русла. В тимусах женщин с ГМГТ (группа M₂), в отличие от тимусов женщин с ГМАТ, объем паренхиматозного и сосудистого компонентов достоверно повышены в 1,04 раза и 1,07 раза соответственно, а стромального, наоборот, достоверно снижен в 1,09 раза.

Таким образом, в тимусах женщин при ГМАТ, по сравнению с тимусами контрольной группы, увеличен объем стромального и снижены объемы паренхиматозного и сосу-

дистого компонентов, что говорит об атрофии и склерозе тимуса. При ГМ тяжелой степени тяжести по сравнению с тимусами контрольной группы, наоборот, наблюдается уменьшение стромального и увеличение паренхиматозного и сосудистого компонентов, что говорит о гиперплазии и дополнительной васкуляризации гиперплазированного тимуса.

Анализируя данные объемов компонентов паренхимы тимусов групп контроля и тимусов женщин при ГМАТ и ГМГТ (табл. 4), следует отметить, что при ГМАТ в тимусах, вопреки органометрическим и морфометрическим показателям, которые указывают на атрофию тимусов, объем паренхимы увеличен по сравнению с тимусами контрольной группы.

Таблица 4

Объемы компонентов паренхимы тимуса при ГМАТ и ГМГТ и тимусов групп контроля ($M \pm m$)

Компоненты паренхимы тимуса	Объем см ³ (средний показатель)			
	K ₁	K ₂	M ₁	M ₂
Паренхима	6,9 \pm 0,31	7,2 \pm 0,32	8,04 \pm 0,36*	35,8 \pm 1,6^
Кора	6,2 \pm 0,23	6,5 \pm 0,24	2,3 \pm 0,1*	17,9 \pm 0,7^
ВПП	1,5 \pm 0,06	1,57 \pm 0,06	2,1 \pm 0,09*	17,1 \pm 0,73^
Светлые центры лимфоидных фолликулов	-	-	0,2 \pm 0,009	1,4 \pm 0,06
Тельца Гассалья	0,28 \pm 0,01	0,29 \pm 0,01	0,13 \pm 0,005*	0,3 \pm 0,06
Паренхима с ВПП	8,4 \pm 0,38	8,8 \pm 0,39	10,14 \pm 0,47*	52,9 \pm 0,47^

* P<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K₁.

^ P<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K₂.

Этот факт объясняется тем, в тимусах женщин с ГМАТ объем паренхимы увеличен за счет расширения ВПП и появления в их пределах лимфоидных фолликулов со светлыми герминативными центрами, что и создает впечатление гиперплазии паренхиматозного компонента. Но, при этом, объем коркового слоя в тимусах с ГМГТ резко снижен вплоть до полного отсутствия коркового слоя, по сравнению с тимусами контрольной группы, что говорит об атрофии истинной паренхимы тимуса, несмотря на повышение показателей объема паренхимы в целом.

Как видно из табл. 4, объем паренхимы тимусов женщин с ГМАТ (группа M₁), достоверно повышен по сравнению с контрольной группой в 1,16 раза, объем ВПП – в 1,4

раза, а суммарный объем паренхимы и ВПП – в 1,23 раза; объем коры, наоборот, достоверно снижен по сравнению с контролем в 2,7 раза.

Объем паренхимы тимусов женщин с ГМГТ (группа M₂) достоверно повышен по сравнению с контролем в 4,97 раза, объем коры – в 2,75 раза, объем ВПП – в 10,8 раза, а суммарный объем паренхимы и ВПП – в 5,95 раз.

Таким образом, в тимусах женщин с ГМГТ отмечается гиперплазия истинной паренхимы, в отличие от ГМАТ, при которой в тимусах женщин, наоборот, отмечается атрофия.

Данные оптической плотности хроматина (ДНП) ядер и РНП цитоплазмы эпителиальных клеток тимусов женщин с ГМ и тимусов

женщин групп контроля (табл. 5, 6).

Таблица 5

Оптическая плотность хроматина (ДНП) ядер эпителиальных клеток тимусов женщин с ГМ и тимусов женщин групп контроля ($M \pm m$)

K_1	K_2	M_1	M_2
2,035±0,09	2,065±0,09	2,854±0,08*	2,044±0,08

* $P < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K_1 .

Таблица 6

Оптическая плотность РНП в цитоплазме эпителиальных клеток тимусов женщин с ГМ и тимусов женщин групп контроля ($M \pm m$)

K_1	K_2	M_1	M_2
1,977±0,089	1,937±0,087	1,138±0,079*	2,235±0,009 ^

* $P < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K_1 .

^ $P < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K_2 .

Как видно из табл. 5 и 6, в тимусах женщин с ГМАТ (группа M_1), оптическая плотность хроматина (ДНП) ядер эпителиальных клеток достоверно повышена по сравнению с контролем K_1 в 1,4 раза, а оптическая плотность РНП цитоплазмы эпителиальных клеток, наоборот, достоверно снижена в 1,7 раза. Повышение ДНП в ядре и понижение РНП в цитоплазме эпителиальных клеток свидетельствует о снижении их морфофункциональной активности [76]. В тимусах женщин с ГМГТ (группа M_2), оптическая плотность хроматина (ДНП) ядер эпители-

альных клеток достоверно снижена по сравнению с контролем в 1,01 раза, а оптическая плотность РНП цитоплазмы эпителиальных клеток, наоборот, достоверно повышена в 1,15 раза. Понижение ДНП в ядре и повышение РНП в цитоплазме эпителиальных клеток свидетельствует о повышении их морфо-функциональной активности.

Данные иммуногистохимического исследования тимусов женщин группы контроля K_1 и тимусов женщин с ГМАТ группы M_1 представлены в табл. 7.

Таблица 7

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в тимусах женщин с ГМ средней степени тяжести (группа M_1) и группы контроля K_1 ($M \pm m$)

Клоны иммунных клеток тимусов	Группы сравнения ($M \pm m$) (%)	
	K_1	M_1
CD 22	2,15±0,17	12±1,89*
CD 3	67,9±1,7	43±1,33*
CD 4	22±1,1	26±1,13*
CD 8	47±1,12	18,02±1,46*
CD 7	70±2,58	41,9±1,24*
Thy-1	3,82±0,07	2,2±0,12*
HLA-DR	1,25±0,02	0,98±0,11*

* $P < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля K_1 .

Как видно из табл. 7, в исследуемой группе M_1 отмечается достоверный дефицит тимоцитов, несущих на своей поверхности маркеры CD 3 (снижены по сравнению с контролем в 1,57 раза), CD 8 (снижены в 2,6 раза), CD 7 (снижены в 1,67 раза), Thy-1 (снижены в 1,73 раза). При этом отмечается достоверное увеличение В-лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD 22 в 5,58 раза, Т-хелперов (CD 4) – в 1,18 раза.

Иммунорегуляторный индекс в группе контроля K_1 составил 0,46, а в группе M_1 – 1,44, при этом увеличение этого индекса у женщин с ГМ группы M_1 происходит за счет увеличения Т-хелперов (CD 4).

Данные иммуногистохимического исследования тимусов женщин группы контроля K_2 и тимусов женщин с ГМГТ группы M_2 представлены в табл. 8.

Таблица 8

Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в тимусах женщин с ГМ тяжелой степени тяжести (группа M_2) и группы контроля K_2 ($M \pm m$)

Клоны иммунных клеток тимусов	Группы сравнения ($M \pm m$) (%)	
	K_2	M_2
CD 22	6,0±0,2	29,15±1,26*
CD 3	79±2,35	85,7±3,6*
CD 4	28±2,21	49±2,61*

CD 8	59,7±2,79	26±2,8*
CD 7	72,5±3,7	80,89±3,81*
Thy-1	6,4±0,42	9,32±0,3*
HLA-DR	2,73±0,33	4,35±0,1*

* P<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы контроля К₂.

Как видно из табл. 8, в исследуемой группе M2 наблюдается достоверное снижение Т-супрессоров (CD 8) по сравнению с контролем К₂ в 2,29 раза и достоверное увеличение всех остальных клонов иммунных клеток тимусов по сравнению с контрольной группой – CD 22 в 4,85 раза, CD 3 – в 1,08 раза, CD 4 – в 1,75 раза, CD 7 – в 1,1 раза, Thy-1 – в 1,45 раза. Иммунорегуляторный индекс в группе контроля К₂ составил 0,47, а в группе M2 – 1,88, при этом увеличение этого индекса у женщин с ГМ группы M2 происходит за счет увеличения Т-хелперов (CD 4).

Анализируя результаты тимэктомии у женщин с ГМ по иммунологическим показателям на 8-ой день и по клиническим через год после нее, следует отметить, что при ГМАТ показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета не претерпевали существенных изменений, а через год большинство женщин отмечало отсутствие положительной динамики в состоянии здоровья. При ГМГТ показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови женщин на 8-й день после тимэктомии, наоборот, был в состоянии нормализации, а через год большинство женщин отмечало значительное улучшение состояния здоровья (рис.).

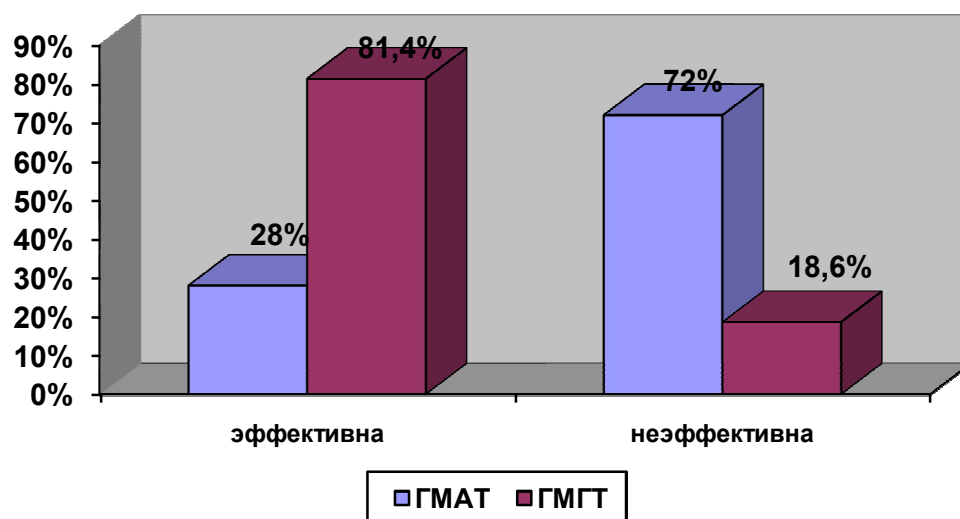


Рис. Эффективность тимэктомии при ГМАТ и ГМГТ

ВЫВОДЫ

В результате комплексного исследования биоптатов тимусов, полученных от женщин из ГМ, с использованием морфологического, гистохимического, иммуногистохимического, цитофотометричного и статистического методов, впервые выявленные морфофункциональные отличия тимусов женщин из ГМ. Установлено, что ГМ у женщин протекает на фоне атрофии тимуса (ГМАТ) с прогрессирующей тимической (супрессорной) недостаточностью или на фоне гиперплазии (ГМГТ) с тимической гиперактивностью и эти морфологические проявления ГМ в вилочковой железе имеют различный патогенез. Впервые выявлена взаимосвязь между морфологическими изменениями тимуса, иммунологическими изменениями в крови и

результатами тимэктомии. ГМАТ характеризуется дефицитом Т-супрессоров, IgG, IgA, снижением показателей Т-хелперов, ЦИК, IgM и повышением показателей В-лимфоцитов и лимфоцитотоксичности на левамизол *in vitro* в сыворотке крови. Тимэктомия при ГМАТ была неэффективной, состояние здоровья больных женщин не улучшалось. ГМГТ характеризуется повышением уровня В-лимфоцитов, лимфоцитотоксичности на левамизол *in vitro*, умеренным снижением Т-хелперов, Т-супрессоров, ЦИК в сыворотке крови. Фракции иммуноглобулинов А, G, М не претерпевали значительных изменений. Тимэктомия при ГМГТ была эффективной и приводила к улучшению состояния больных.

Критериями неэффективности тимэктомии при ГМ следует считать атрофию тимуса, абсолютный дефицит Т-супрессоров в

паренхиме тимуса и сыворотке крови, дефицит IgG и IgA в сыворотке крови.

На основании этого невропатологам, иммунологам и хирургам рекомендовано учитывать различное морфо-функциональное состояние вилочковой железы при ГМ и, соответственно этому проводить профилакти-

ку, подбирать адекватные методы лечения и прогнозировать результаты и целесообразность тимэктомии. Выявленные изменения и закономерности открывают новые аспекты и подходы к изучению генерализованной миастении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. // Невролог. журнал. - 2003. - № 8. - прил.1. - С. 8-12.
2. Квиркелия Н.Б. // Груз. мед. новости. - 2001. - № 10. - С. 84-86.
3. Квиркелия Н.Б., Шакаришвили Р. // Груз. журн. Радиологии. - 2001. - №3. - С. 22-25.
4. Климова Е.М. // Биополимеры и клетка. - 2001. - 17. - № 5. - С. 434-440.
5. Ланцова В.Б., Сепп Е.К. // Неврологический журнал. - 2003. - № 8. - прил.1. - С. 49-52.
6. Неретин В.Я., Котов С.В., Гехт Б.М. и др. // Ж. неврол. и психиатрии. - 2002. - №3. - С. 51-53.
7. Проценко Е.С., Ремнева Н.А., Пономарев А.О. // Запорожский мед. журн. - 2007. - № 1. - С. 63-66.
8. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В., др. // Невролог. журнал. - 2003. - № 8. - прил.1. - С. 23-26.
9. Cosi V., Romani A., Lombardi M. et all. // J. Neurol. - 1997. - Sep. 244(9). - P. 548-55.
10. Dural K., Yildirim E., Han S. et all. // J. Cardiovascul. Surg. - 2003. - Vol. 44. - № 1. - P. 125-129.
11. Evoli A., Batocchi A.P., Minisci C. et all. // J. Am. Geriatr. Soc. - 2000. - № 48(11). - P. 1442-1448.
12. Xu Xian-hao, Wang Hong, Li Zhi-yi, Zhang Hua et all. / International Congress of Immunology, Stockholm, 22-27 July, 2001 // Scand. J. Immunol. - 2001. - Vol. 54. - P.112.

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ТИМУСА ТА КРИТЕРІЇ ДО- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПРОГНОЗУ ТИМЕКТОМІЇ У ЖІНОК З ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЮ МІАСТЕНІЄЮ

Н.О. Ремньова, О.С. Проценко

Харківський Національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Уперше вивчені особливості ураження тимуса жінок з генералізованою міастенією, що протікає на фоні атрофії і гіперплазії тимуса з подальшою розробкою критеріїв до- і після операційного прогнозу тимектомії. Встановлено, що ГМ у жінок протікає на фоні атрофії тимуса (ГМАТ) із прогресуючою тимічною (супресорною) недостатністю або на фоні гіперплазії (ГМГТ) з тимічною гіперактивністю і ці морфологічні прояви ГМ у вилочковій залозі мають різний патогенез. Критеріями неефективності тимектомії при ГМ варто вважати атрофію тимуса, абсолютний дефіцит Т-супресорів у паренхімі тимуса і сироватці крові, дефіцит IgG і IgA у сироватці крові.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тимус, міастенія, тимектомія

FEATURES OF DEFEAT OF THE THYMUS AND CRITERIA OF BEFORE AND AFTER OPERATING PROGNOSIS OF THYMECTOMY IN WOMEN WITH GENERALIZED MYASTHENIA

N.A. Remniova, E.S. Protsenko

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

First studied features of defeat of the thymus in women with generalized myasthenia flowing on a background atrophy and hyperplasia of thymus with further development of criteria of before and after the operating prognosis of thymectomy. It is set that GM in women flows on a background atrophy of thymus with making progress thymical (suppressor) insufficiency or on a background hyperplasia with thymical hyperactivity and these morphological displays GM in a thymus have different pathogenesis. By the criteria of ineffectiveness of thymectomy at GM it is necessary to count atrophy of thymus, absolute deficit of T-suppressor-cell in the parenchyma of thymus and whey of blood, deficit of IgG and IgA, in the whey of blood.

KEY WORDS: thymus, myasthenia, thymectomy